

ライフサイエンスのためのアイソトープ測定機器(第五シリーズ) "ライフサイエンスにおけるイメージング"

Ⅱ. PET 薬剤の標識合成技術

岩田 錬

Reprinted from RADIOISOTOPES, Vol.55, No.8 August 2006



Japan Radioisotope Association

http://www.jrias.or.jp/

資 料

Ⅱ. PET 薬剤の標識合成技術[†]

岩田 錬

東北大学サイクロトロン・ラジオアイソトープセンター 980-8578 宮城県仙台市青葉区荒巻字青葉 6-3

Key Words: automated synthesis, PET radiopharmaceutical, labeling, on-column radiosynthesis, miniaturization

1. はじめに

寿命の短い PET 核種(¹¹C, ¹³N, ¹⁵O, ¹⁸F) を標識利用する場合, 迅速で効率的な合成法を 使用あるいは開発して用いることになる。 当然, 合成出発時に大量の放射能を使用せざるを得ず, 必然的に遠隔的な操作、特に核医学診断用の放 射性薬剤合成を目的とする場合は, 再現性の良 い信頼できる方法として自動化を採用しなけれ ばならなくなる。このように PET 薬剤の標識 合成には自動化に適する迅速かつ効率的な合成 技術の開発が必須となる。PET 薬剤の開発の 歴史は既に30年以上にもなろうとしているが、 この間培われた標識合成とその自動化の技術は 近年医療機器として市販されている [18F]FDG 自動合成装置に見事に開花している。今日の PET の盛況に至った経緯については触れない が、[18F]FDG 合成の歴史は PET の発展の歴

史でもあり、合成法の変遷は大変興味深いものがある。このことについては別の総説に譲るとし^{1),2)}、本稿では PET 薬剤の標識合成を、化合物の分類的な観点や診断目的の観点からでなく合成技術を通して概観し、PET 診断薬剤の自動合成の現状をできるだけ化学的な側面に焦点を当てて紹介する。

2. In-target 標識合成

放射性核種の製造量は核反応断面積から決ま る飽和生成量と照射ビーム強度及び飽和因子 $(1-e^{-\lambda t}; \lambda = 壊変定数, t= 照射時間) の積で$ 与えられることから、短半減期の PET 核種を 大量製造するには長時間照射でなく大電流のビ ームが有効であり、このことが大電流によるタ ーゲット照射技術の開発を促してきた。したが って、ターゲット中に生成する PET 核種は強 い放射線照射の作用を受け、その最終生成物は 最も酸化あるいは還元された化学形を取る。例 えば¹¹C (核反応: ¹⁴N(p, α) ¹¹C) の場合, N₂ ターゲット中での生成化学形は O2 又は H2 添 加により¹¹CO₂ ないしは ¹¹CH₄ となり, これらの 中間的な化学形である¹¹CO, ¹¹CH₃OH, H¹¹CN などの存在割合はほとんど無視できる。同様に ¹⁵O (核反応:¹⁴N (d, n) ¹⁵O) では H₂ を N₂ に添加 すれば H₂¹⁵O となり、¹³N(核反応:¹⁶O(p, α)¹³N)

Ren Iwata: Cyclotron and Radioisotope Center, Tohoku University, 6-3, Aoba, Aramaki, Aoba-ku, Sendai-shi, Miyagi Pref. 980-8578, Japan.

[†] Instruments for Radiation Measurement in Life Sciences(5). "Development of Imaging Technology in Life Sciences". II. State-of-the-art Automated Methods for Radiosynthesis of Positronemitting Compounds.

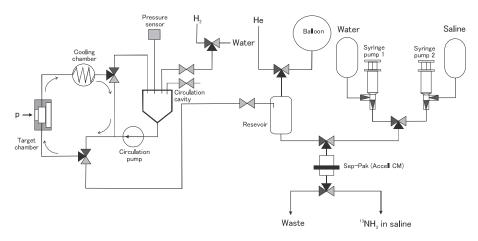


図1 H_2 添加水をターゲットとする 13 N H_3 製造システム。水を中間容器に注入した後水素ガス $(30 \sim 40 \text{ MPa})$ で加圧し、ポンプで照射容器中を循環させながらプロトンビームで照射 する。照射終了後ターゲット水を回収し、使い捨ての陽イオン交換カラムに通して生成した 13 N H_3 を保持し、注射用蒸留水でカラムを洗った後、生理食塩水で 13 N H_3 を溶出させ 滅菌フィルタを通してバイアルに捕集する

では水中でほぼ¹³NO₃-となる。

このような強い放射線照射効果を逆に利用す れば、単純ではあるが有用な薬剤をビーム照射 で直接に標識合成でき (in-target 標識合成法), 最も迅速かつ簡便な方法である。心筋血流のイ メージング剤として使用される「¹³N]アンモニ ア(¹³NH₃)は、¹³NO₃⁻から還元蒸留されて化学 的に合成されるが、 ターゲット水に少量のエタ ノールを添加するか又は H₂ ないしは CH₄ をタ ーゲット水に加圧溶存させることでターゲット 系が還元的になり¹³NH₃が直接生成する³⁾⁻⁶⁾。 したがって、照射したターゲット水をそのまま 陰イオン交換樹脂を通して不純物を吸収除去し て精製するか,あるいはまず13NH4+として陽イ オン交換樹脂に捕集してから生理食塩水で溶出 することで、容易に¹³NH₃注射液を製造するこ とが可能である。図1に一例としてH₂を添加 した循環水をターゲットとする¹³NH₃製造シス テムの流路図を示す⁷⁾。また、NH3を添加した 水を照射すれば、生成した13NはNH3と水の放 射線分解反応に取り込まれ、その半分は[13N] 窒素ガスとして取り出される80。現在のところ 基礎的な研究を除き、[¹³N]アンモニアと[¹³N]

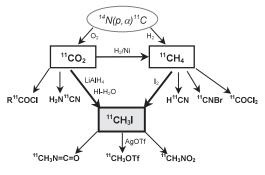


図 2 ¹¹C-標識薬剤合成に利用される主な¹¹C-標識前 駆体の合成ルート。In-target で製造される ¹¹CO₂と¹¹CH₄を出発物質として種々の¹¹C-標 識前駆体が合成される。¹¹CH₄は¹¹CO₂からも 効率的にオンラインで変換される。現在¹¹CH₃I から変換される¹¹CH₃OTf も重要な[¹¹C]メチル 化剤である

窒素以外には実用的な in-target 標識合成法の 報告はない。

3. [¹¹C] ヨウ化メチルの標識合成

[11 C] ヨウ化メチル(以下 11 CH $_{3}$ I)は、 11 C-標識薬剤合成に最も利用される重要な 11 C-標識前駆体である(図 2 参照)。L-[11 C]メチオニンをはじめ多くの 11 C-標識レセプターリガンドや酵

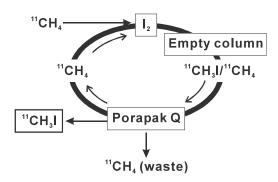


図 3 気相反応による["C]ヨウ化メチルの合成法。 楕円で示される反応系に"CH4を導入し、まず L2を添加して熱反応で"CH3Iを生成する。これを Porapak Q で捕集し、未反応の"CH4を 再び同様の反応に導く。捕集された"CH3I は、 残留する"CH4を系内から除去後加熱して取り 出される

素阻害剤等の標識合成に利用されている。一般的には『CO₂を LiAlH₄で還元して『CH₃OH とし、次にヨウ化水素酸で加熱下生成する『CH₃I を気相中に取り出す方法が用いられる。この2段階の反応を一つのガラス製反応容器で行う自動合成装置が市販され広く利用されてきた。『C-標識レセプターリガンドなどを標識合成する場合その比放射能が重要となるが、本反応で合成される『CH₃I は環境中や使用する試薬などからのCO₂の混入が避けられないため、この『CH₃I から標識合成される『C-標識薬剤に対してはあまり高い比放射能を期待できない』。

 11 CH₄ と I₂ の熱反応による 11 CH₃I 合成法が開発され,比放射能の大幅な改善と繰り返し合成利用が可能となった 10,11 。図 3 にその原理を示す。濃縮された 11 CH₄ (11 CO₂ を還元して供給することも可能)を He と共に加熱した I₂ カラムに通してその蒸気圧分を添加し,そのまま700 $^{\circ}$ C以上に加熱した空のカラムを通すことで 11 CH₄ の一部を 11 CH₃I に変換し,これを吸着カラム (Porapak Q) に捕集する。未反応の 11 CH₄を再び I₂ と空カラムに通して同様の操作を繰り返し 11 CH₃I 生成の割合を高め,最後に Porapak Q を加熱して目的物の 11 CH₃I を取り出して次の標識反応に用いる。1 回の熱反応での変換



図4 GE 社製 MeI Microlab (CYRIC に設置した装置)。 "CO₂ を出発物質に, "CH₄ を経て図3に示す循環気相反応により"CH₃I を合成する。この後継機 (TRACERlab FX_C) は"CO₂ か"CH₄ のいずれかを出発物質として使用でき, "CH₃I 合成部はよりコンパクトになり, 新たに["C] メチル化の機能が付加されている

効率はそれほど大きくないが(L_2 濃度や反応温度によってはヨウ素が 2 個以上置き換わる反応が進行する),図に示すループを循環させることで 11 CH $_3$ I を高い効率で得ることができる。図4にこの方式の基づいた GE 社製の 11 CH $_3$ I 合成装置(MeI Microlab)を示す。合成は気相で行われるドライな反応によるため,試薬や反応容器などを交換することなく複数回使用できることも優れた特徴であり,ルーチンな使用に適する。高い 11 CH $_3$ I 収量が必要ない場合は,熱反応を 1 回だけにすることで装置や操作が単純化され使用回数も飛躍的に増加する。加えてこの方式により 11 C では最高の比放射能(合成終了時点で5 TBq/ μ mol)を有する 11 C-標識薬剤合成も報告されている 12 。

4. オンカラム標識合成

4·1 オンカラム["C]メチル化 気体の標識前駆体を用いる一般的な反応法は,

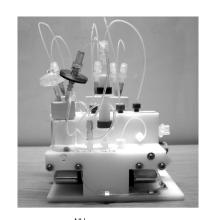


図5 L-["C]メチオニン/["C] コリン合成用ミニチュアモジュール (CYRIC)。写真中央に取り付けた使い捨て固相抽出カラムに反応前駆体溶液を乗せ、["C]メチル化反応後バイアル (装置後部) に入れた溶媒をカラムに流して精製又は目的物を溶出し、滅菌バイアル(装置左部) に集める。上の標識反応を使用する

反応液中へのバブリングである。しかしこの方 法で効率的に標識前駆体を捕集するためには, 液量を多くしたり反応液を冷却したりする必要 がある。加えて気体を導くためのチューブを反 応液中に差し込んで固定するため, 反応液が逆 流しトラブルの原因となる場合が多い。オンカ ラム標識法とは, 気体の標識前駆体を反応液を 保持させた固相カラムに通して捕集し反応を行 う方法である。また、還元や加水分解などの反 応を固相カラム中で行う場合もある(オンカラ ム標識法開発の歴史に関しては総説を参照され たい13)。通常この反応では捕集効率の改善に 加え, 温和な条件で反応を進めることができる 場合が多い。例えば "CH3Iを用いた L-["C]メチ オニンや [¹¹C]コリンの標識合成の場合, 反応液を使い捨ての固相抽出カラムであるSepPak C18 に保持させこれに¹¹CH₃Iを通すだけ でほぼ定量的に ["C]メチル化反応が完了 し14),15),バッチ的なガラス容器を用いる液相法 の場合に要求される加熱は必要ない。したがっ て、¹¹CH₃I 捕集後直ちに次の液をカラムに通す だけで移送や精製を行うことができ、操作は従 来法に比べ大幅に迅速化・簡便化される。図5 に示す装置は,このオンカラム法に基づいて筆 者らが開発した L-[11C]メチオニン/[11C]コリ ン合成用ミニチュアモジュールである。¹¹CH₃I に代わり11CH₃Iからオンライン的に変換され る¹¹CH₃OTf([¹¹C]メチルトリフレート)を用い ることで 100% 水溶液の反応で L-[11C]メチオ ニンが合成され¹⁶⁾, 反応液を生理食塩水でカラ ムから追い出しイオン交換カラムを通して中和 するだけで放射化学的純度の高い L-[11C]メチ オニンが得られる。また, 反応液保持カラムを 陽イオン交換カラムである Sep-Pak Accell CM に代えることで [11C] コリンを生理食塩水中に 得ることができる。

4·2 オンカラム[18F]フッ素化

現在¹⁸F-標識薬剤の大部分は「¹⁸F]フッ素イ オンを用いて合成される。この[18F]フッ素イオ ンは, ¹⁸O(p, n) ¹⁸F反応により ¹⁸O-濃縮水(H₂¹⁸O) をターゲットとして大量に製造可能となってい るが, 照射終了後はまず[18F] フッ素イオンを小 さな陰イオン交換カラムに保持し高価な H218O が再利用を目的に回収される。次に炭酸イオン を含む少量の水溶液 (通常 K₂CO₃ 水溶液) で [18F]フッ素イオンをカラムから溶出して、相 間移動触媒である K. 222 (Kryptofix 222) あ るいは TBA (tetrabutylammoniun ion) を用 いる反応に移る。捕集用の陰イオン交換樹脂に 4級の aminopyridium 基を有する樹脂 (図 6) を用いると, 反応溶媒をカラムに満たして [18F]フッ素イオンを樹脂に保持したまま加熱 すれば ¹⁸F-標識化反応が進行する ^{17),18)}。 ¹⁸F-標 識反応を大幅に簡便化できるだけでなく、通常 [18F]フッ素化に使用される毒性の高い相間移

4-Aminopyridium resin

Dimethylaminopyridium resin

Tributylphosphonium resin

図 6 オンカラム¹⁸F-標識化に利用される樹脂

動触媒が樹脂に固定されているため,反応液中への混入を回避できる。このオンカラム [18F] フッ素化を利用した [18F] FDG 合成装置 (GE 社製 FDG Microlab) が開発されたが,[18F] フッ素イオン製造に使用される照射容器からターゲット水に混入する金属イオンの影響を排除できず合成は再現性に乏しく,現在は市場から姿を消した。しかし,この[18F] フッ素イオン

の分離と無水反応への利用の簡便さは捨てがた い利点であり、再検討が望まれる標識技術であ る。

4・3 オンカラム加水分解

オンカラム的な手法は [¹¹C]メチル化反応だけでなく、幅広い応用性がある。反応物の精製過程で極性の低い目的物を一時固相抽出カラム

1)
$$O = \{ F_3CO_3S^{-18}F^{-1} \} = \{ F_1CO_3S^{-18}F^{-18$$

3)
$$\bigvee_{\mathsf{NO}_2}^{\mathsf{N}} \bigvee_{\mathsf{OAc}}^{\mathsf{O}} \mathsf{OTs} \quad \bigvee_{\mathsf{NO}_2}^{\mathsf{18F}^-} \bigvee_{\mathsf{NO}_2}^{\mathsf{N}} \bigvee_{\mathsf{OAc}}^{\mathsf{O}} \bigvee_{\mathsf{OAc}}^{\mathsf{18F}} \stackrel{\mathsf{0.5 \, M \, NaOH}}{\mathsf{5 \, min}} \quad \bigvee_{\mathsf{NO}_2}^{\mathsf{N}} \bigvee_{\mathsf{OH}}^{\mathsf{O}} \mathsf{OH}$$

図 7 オンカラム化学処理の例。1) では生成した 4-[18F] fluorobenzaldehyde を Sep-Pak C18 に捕集し、これに NaBH4 水溶液を通すだけでアルコール体へと還元する¹⁹⁾。2) と 3) では[18F] フッ素化後、目的標識物を Sep-Pak C18 に捕集し、これに NaOH 水溶液を満たして室温下数分放置して加水分解を行い、最終目的物 を得る^{20),21)}



図8 GE 社製[**F]FDG 自動合成装置 TRACERlab MX_{FDG} (GE Healthcare 提供)。モーター駆動 のシリンジポンプと三方活栓を組み合わせた 使い捨てキットを取り付けて使用する

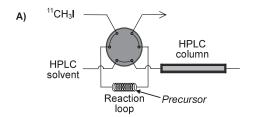
に保持する場合がある。これを溶媒で溶出する ことなくカラム上で次の反応(通常脱保護的な 反応が多い)を行うことで操作を簡便化するこ とができる。図7にそのいくつかの例19)-21)を 示すが、[18F]FDG 合成におけるアルカリ加水 分解への応用が最も成功した例である。通常 ¹⁸F-標識化反応後反応溶媒のアセトニトリルを 留去して NaOH 水溶液を加えても反応物を含 む原料とその分解物は水には容易に溶解せず, 一方では異性化を防ぐために加熱は避けなけれ ばならない。したがってワンポット反応ではこ の過程が最も重要な操作となる。オンカラム加 水分解ではまず、18F-標識化反応後溶媒を留去 することなく反応液に水を加えて固相抽出カラ ム Sep-Pak C18 に通して目的物である¹⁸F-標識 中間体を保持し、アセトニトリルやカリウムイ オン, K.222 などを分離・除去する。この後 C18にNaOHを満たし室温で数分保持するだ けでほぼ定量的に加水分解を完了する。その後 カラム処理だけの簡便な精製で注射液として充 分高品質の[18F] FDG を得ることができる。図 8 にこの方法を採用している GE 社製の TRAC-ERlab MX_{FDG} 装置を示す。

5. ループ標識合成

標識レセプターリガンドなど多くのPET薬剤は最終段階でHPLCによる分離精製を要する。この場合HPLCカラムへの注入を考慮して分離試料液の容量を小さくしたいが濃縮操作を避けたい。オンカラム標識合成法では反応後カラムからの効率的な溶出にある程度の容量の溶媒が必要であり、適用が困難になる。少量の反応溶媒で効率よく気体の標識前駆体と反応させるために、内径の小さなループ状のチューブを反応容器の代わりに使用するループ標識法が開発されている。少量の反応溶媒でチューブ内壁を濡らすようにして表面積を大きくし、チューブ内を流れる気体標識前駆体を効率的に捕集する。ただし、用いる溶媒の揮発性に留意する必要がある。

最初に¹¹CO₂と Grignard 試薬の反応に対してループ標識法が用いられた。¹¹CO₂の捕集反応効率を良くするために使用する溶液の量を増やすと得られる生成物の比放射能が低下する場合がある。Grignard 試薬溶液を細いポリプロピレンチューブ内壁に薄くコートすることで効率的に¹¹CO₂が捕集された。この結果,使用する試薬量を大幅に減らすことができ,得られた¹¹C-標識前駆体の塩化[¹¹C]シクロヘキサンカルボニルを用いて合成されたレセプターリガンドである[¹¹C]WAY-100635の比放射能は十分高いものになった²²⁾。

次にループ標識法が "CH₃I による ["C]メチル化に適用された。"CH₃I の反応溶媒への捕集効率を良くするため、HPLC インジェクターに組み込まれた長いループ (2 mL のステンレスチューブ) に流速を低くして通し (8 mL/min),捕集終了後バルブの切り換え操作だけで簡便に反応物を HPLC カラムに導入することに成功した²³⁾(図 9A, この方法に基づいた合成装置が AutoLoop の商品名で Bioscan 社から販売されている:http://www.bioscan.com/product.php?p=autoloop_12)。本法ではループ内容量



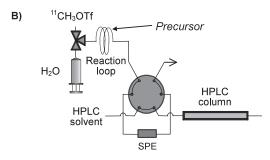


図9 ループ標識法による["C]メチル化装置の流路図。A) HPLC インジェクターに取り付けたループに反応液を入れ、そこに"CH3Iを通しインジェクターバルブを切り換えることで直ちに反応混合物をカラムに注入する²³⁾。B) ループ内に反応液を入れ、そこに"CH3OTfを通し、次にシリンジポンプから水を流して反応混合物を HPLC インジェクターに取り付けた固相抽出カラム (SPE) に通す。HPLC インジェクターバルブを切り換えることで SPE に濃縮された反応物をカラムに注入する²⁵⁾

の空気をカラムにそのまま注入している。筆者らはループ法と固相抽出を組み合わせ空気の注入を避けて反応物を HPLC に導入する方法を開発した^{24),25)}(ループー固相抽出法。図 9B)。使用している溶媒量が少ないため大量の水でループ内を洗うと混合液の極性を高めることができ,したがって目的反応物をインジェクターに組み込んだ小さな固相抽出カラムに保持することが可能である。不要な未反応物などをあらかじめ除去して HPLC カラムに注入でき,また分離能の低下を招く恐れのある空気の注入を防ぐことが可能である。加えて¹¹CH₃OTf を使用することで導入の流速が高くとも(50 mL/min)良い捕集効率が得られている。

6. 標識合成の迅速化(マイクロ波加熱の利 用)

マイクロ波加熱は、従来の加熱法 (熱伝導加 熱) に比べ反応スピードを上昇させることで時 間の短縮を実現する方法として有機合成化学等 で注目されてきた。PET薬剤の標識合成は時 間との競争であり、マイクロ波加熱がもたらす メリットは大きなものがあると期待され迅速な 標識反応法として検討されてきた。当初 PET 薬剤合成はもとより有機合成専用のマイクロ波 加熱器は市場にはなく, また反応状態 (温度な ど)を監視できる装置類も不備なため加熱反応 は予測不可能となり信頼性や再現性を欠いてい る状態だったが、最近ようやく使用に耐えるも のが入手可能になっている。PET 薬剤合成に おけるマイクロ波加熱の使用は、遮蔽空間に収 まる小型化に加え, 反応物の遠隔操作のための アクセスを許容する構造を有する必要がある。 すなわち, 反応容器に対して溶媒や試薬を添加 し,可能ならば閉鎖系での加熱反応後その反応 物を取り出せる工夫が必要であり、最も注意す べき点もここにある。いずれにしろ反応容器(多 くはマイクロ波を通すパイレックスガラスや使 い捨てのプラスチック)とその加熱法に多くの 工夫が必要である26)。

以上のように多くの制約はあるが、マイクロ波加熱は [¹8F]フッ素イオンの求核置換反応と [¹¹C]メチル化反応などに応用されている。特に前者では多くの場合、反応容器に導入された [¹8F]フッ素イオンのアセトニトリルとの共沸乾燥操作からマイクロ波加熱が利用され迅速化に貢献している。表 1 にいくつかの応用例を示すが、短時間で従来法を上回る反応収率が得られている。

7. 自動化

PET薬剤合成は大量の放射性物質を扱わざるを得ないためその操作は必然的に遠隔的となるが、自動化の要求は迅速な合成操作の繰り返

表 1	マイク	口波加熱によ	る	PET	薬剤合成反応の例25)
-----	-----	--------	---	-----	-------------

Lage slots, —— «——		マイクロ波加熱		熱伝導加熱(従来法)		
標識反応	時間	収率	温度	時間	収率	文献
18 _F ⁻ + NC — NC	1分	95%	180°C	20 分	80-85%	27
18 _F ⁻ + OHC — → OHC — → 18 _F	15 秒	74%	120°C	10 分	70%	28
¹⁸ F [−] +	2分	88%	180°C	10 分	88%	29
"F" +	3.5 分	53%	_	_	_	30
¹¹ _F ⁻ +	3分	67%	120°C	_	25%	31
"CH.J. + F,C NH. OH	1.5 分	5%	110°C	20 分	5%	32

しに起因する。特にルーチンな診断業務としてのPET 薬剤合成は再現性と信頼性がなければならず、その自動合成装置はコンパクトさ、確実で容易な無菌操作と繰り返し使用の利便性などの要件を満たすものでなければならない。後者の二つの要求は、使い捨ての部品を多用することで解決されてきた。合成装置はピンチバルブや三方活栓駆動部をできるだけ使用し、組み立て済みのキットをそのままセットするだけで単備がほぼ完了するようになっている(図8を参照)。採用される標識合成法は可能な限り自動合成に適するように改良され最適化される必要がある。特に上述したようなオンカラム標識法などを採用して簡便化を進めることが重要である。

信頼性のある自動化には、センサーを用いて自動合成操作を制御することが必須となる。放射能の動きを監視する小さな放射能センサーをはじめとする種々のセンサーからの情報をうまく利用して、合成を自動的に進めるソフトの開発が優れた自動合成装置の開発に不可欠である。特に液体の動きを的確に捉えることが何よりも重要であるが、筆者らは気体の流量センサー(thermal mass flow sensor)を使用して反応液

などを制御する方法を開発している³³⁾。図 10 はこのセンサーを使用して溶媒の留去,液体試薬の添加そして反応液の輸送を自動的に行っている様子を経時的に示したものである²¹⁾。反応容器の気体の排出口を狭くしておけば,液体が盛んに蒸発している間は内圧が高く,容器に吹き込む He の流量は設定値よりも低く抑えられる。溶媒が乾固すればこの抵抗がなくなり流量は回復する。液体の添加や移送には細いチューブを通すため,その中を移動中は抵抗が大きく,加圧に使用している He の流量は低下する。液体が全てチューブを通過すれば流量は回復する。このようにして He 流量の変化は液体の状態を探る良いプローブとなる。

以上のようにセンサーからの情報をうまく利 用することで的確に標識合成を制御できること になり、時間シーケンスを用いる自動制御を避 け(反応時間は例外)トラブルに対応できる自 動合成法とすることができる。

8. 標識合成装置の将来―おわりに

PET薬剤の特徴の一つはその比放射能の高さであるが、これは担体としての物質量が少ないからであり、したがって PET薬剤の標識合

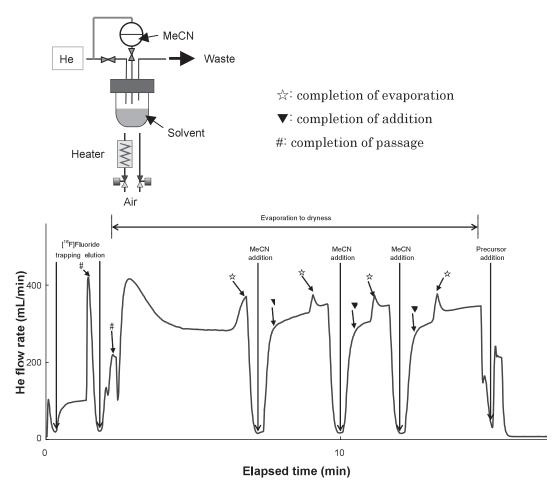


図 10 溶媒留去時における He 流量の変化。 [^{18}F]フッ素イオンを陰イオン交換カラムから K_2CO_3 水溶液で溶出しアセトニトリル(MeCN)に溶解した K.222 と混合後,加熱しながら He(設定流速: $400 \, mL/min$)で共沸溶媒を留去して乾燥させた。アセトニトリルを 3 回添加して乾燥操作を繰り返したときの He 流量の変化を示す

成は本質的には微量なスケールでの合成化学である。しかし遠隔・自動的な取扱いのために使用する大きな電磁弁等での損失を少なくするため溶媒スケールは大きくならざるを得ず、その結果合成装置は大きく、然るにメンテナンスなどのことがあまり考慮されていない合成装置が市場に出ていた。PETの広がりに応じてその合成環境が問われるようになり、清浄な環境に自動合成装置を設置してPET薬剤合成を行うように要求されだした。もともと遮蔽体は高価であるが一層の付加価値を付与されますます内部の空間を有効利用することが求められる。自

動合成装置はメンテナンスを容易にしつつできるだけ小型にすることが必要となっている。

既存の技術を用いて合成装置を小型化するため、超小型電磁弁を3次元のマニホールドに取り付けた超小型合成モジュールを筆者らは開発している。図11は["C]ヨウ化メチルからのo-["C]メチルーLーチロシン注射液自動合成モジュールを示す³2°。複雑な流路をブロック内に収めることで装置は既存のものと比較して超小型化でき、また電磁弁間をつなぐジョイントとチューブが不要になるためリーク等のトラブルが少なくなりメンテナンスも容易になる。今後多く

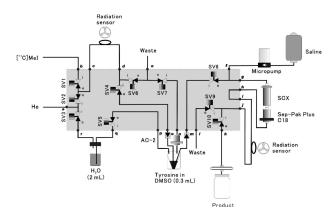




図 11 o-[11 C]メチル-L-チロシン注射液自動合成モジュール(CYRIC)。左図影の部分をマニホールド内に納め 容器も PEEK 製ブロック(W126×D94×H24)に保持される

の標識合成装置に採用されその小型化に貢献するものと期待される。

近年のマイクロチップ上での化学(マイクロケミストリ)の発展は多くの分野から注目を集めている。PET薬剤の標識合成も例外でなく、[18F]FDGなどいくつかの試みが報告されだしたが355-377、特許のための制約か、多くの実体は明らかではない。しかし、合成装置の小型化と使い捨てで短時間での繰り返し合成の強い要求から導かれる結論は標識合成のマイクロ化であり、ターゲットとのインターフェイスや注射剤としての精製法などいまだ解決すべき問題点も多くあるが、マイクロリアクター技術を用いたPET標識薬剤合成装置が市場にその姿を現す日もそう遠くないだろう。

文 献

- Nutt, R., The history of positron emission tomography, Mol. Imag. Biol., 4, 11-26 (2002)
- 岩田 錬,PET核医学を支える薬剤合成とその 自動化技術―発展の歴史と現状―,核医学技術, 25,293-300(2005)
- Mulholland, G. K., Kilbourn, M. R., Moskwa, J. J., Direct simultaneous production of [¹⁵O] water and [¹³N] ammonia or [¹⁸F] fluoride ion by 26 MeV proton irradiation of a double chamber water target, Appl. Radiat. Isot., 41, 1193-1199 (1990)
- 4) Wieland, B., Bida, G., Padgett, H. et al., In-target

- production of [¹³N] ammonia via proton irradiation of dilute aqueous ethanol and acetic acid mixtures, *Appl. Radiat. Isot.*, **42**, 1095-1098 (1991)
- 5) Bormans, G., Langendries, W., Mortelmans, L. and Verbruggen, A., On-line anion exchange purification of [13N] NH₃ produced by 10 MeV proton irradiation of dilute aqueous ethanol, *Appl. Radiat. Isot.*, 46, 83-86 (1995)
- 6) Krasikova, R. N., Fedorova, O. S., Korsakov, M. V., Landmeier Bennington, B. and Berridge, M. S., Improved [¹³N] ammonia yield from the proton irradiation of water using methane gas, *Appl. Ra-diat. Isot.*, 51, 395-401 (1999)
- Yamazaki, S., Nakagawa, H., Tanaka, M., Kusumoto, K., Iwata, R. and Ido, T., Automated system for direct production of [N-13] ammonia with a circulating water-hydrogen target, CY-RIC Annual Report 1990, 108-113 (1990)
- Suzuki, K. and Iwata, R., A novel method for the production of ¹³NN by proton irradaiation of an aqueous solution of ammonia, *Radiochem. Ra*dioanal. Lett., 28, 263-268 (1977)
- 9) Iwata, R., Ido, T., Ujiie, A. et al., Comparative study of specific activity of [¹¹C]methyl iodide: A search for the source of carrier carbon, *Appl. Radiat. Isot.*, 39, 1-7 (1988)
- 10) Larsen, P., Ulin, J., Dahlström, K. and Jensen, M., Synthesis of [11C]iodomethane by iodination of [11C]methane, Appl. Radiat. Isot., 48, 153-157 (1997)

- 11) Link, J. M., Krohn, K. A. and Clark, J. C., Production of [11C] CH₃I by single pass reaction of [11C] CH₄ with I₂, Nucl. Med, Biol., 24, 93-97 (1997)
- 12) Noguchi, J. and Suzuki, K., Automated synthesis of the ultra high specific activity of [¹¹C]Ro15-4513 and its application in extremely low concentration region to an ARG study, *Nucl. Med. Biol.*, 30, 335-343 (2003)
- 13) 岩田 錬, PET薬剤のオンカラム合成法, RADIOISOTOPES, 47, 379-382 (1998)
- 14) Pascali, C., Bogni, A., Iwata, R., Decise, D., Crippa, F. and Bombardieri, E., High efficiency preparation of L-[S-methyl-11C] methionine by on-column [11C] methylation on C18 Sep-pak, J. Label. Compd. Radiopharm., 42, 715-724 (1999)
- 15) Pascali, C., Bogni, A., Iwata, R. et al., [¹¹C] Methylation on a C18 Sep-Pak cartridge: a convenient way to produce [N-methyl-¹¹C] choline, J. Label. Compds. Radiopharm., 43, 195-203 (2000)
- 16) Någren, K., Halldin, C., Methylation of amide and thiol functions with [¹¹C]methyl triflate, as exemplified by [¹¹C]NMSP, [¹¹C]flumazenil and [¹¹C]methionine, J. Label. Compds. Radiopharm., 41,831-841 (1998)
- 17) Toorongian, S. A., Mulholland, G. K., Jewett, D. M. et al., Routine production of 2-deoxy-2-[¹⁸F] fluoro-D-glucose by direct nucleophilic exchange on a quaternary 4-amninopyridinium resin, *Nucl. Med, Biol.*, 17, 273-279 (1990)
- 18) Ohsaki, K., Endo, Y., Yamazaki, S. et al., Polymersupported catalysts for efficient on-column preparation of 2-deoxy-2-[18F] fluoro-D-glucose, Appl. Radiat. Isot., 49, 373-378 (1998)
- 19) Iwata, R., Pascali, C., Bogni, A. et al., A new, convenient method for the preparation of 4-[18F] fluorobenzyl halides, *Appl. Radiat. Isot.*, 52, 87-92 (2000)
- 20) Lemaire, C., Damhaut, Ph., Lauricella, B., Mosdzianowski, C., Morelle, J-L., Plenevaux, A., Brihaye, C. and Luxen, A., Fast [18F] FDG synthesis by alkaline hydrolysis on a low polarity solid phase support, J. Label. Compd. Radiopharm., 45, 435-447 (2002)
- 21) Ishikawa, Y., Iwata, R., Furumoto, S. and Takai, Y., Automated preparation of hypoxic cell

- marker [18F] FRP-170 by on-column hydrolysis, *Appl. Radiat. Isot.*, **62**, 705-710 (2005)
- 22) McCarron, J. A., Turton, D. R., Pike, V. W. and Poole, K. G., Remotely-controlled production of the 5-HT_{1A} receptor radioligand, [carbonyl-¹¹C] WAY-100635, via ¹¹C-carboxylation of an immobilized Grignard reagent, J. Label. Compds. Radiopharm., 38, 941-953 (1996)
- 23) Wilson, A. A., Garcia, A., Jin, L. and Houle, S., Radiotracer synthesis from [¹¹C]-iodomethane: a remarkably simple captive solvent method, *Nucl. Med. Biol.*, 27, 529-532 (2000)
- 24) Iwata, R., Pascali, C., Bogni, A., Miyake, Y., Yanai, K. and Ido, T., A simple loop method for the automated preparation of [¹¹C] raclopride from [¹¹C] methyl triflate, Appl. Radiat. Isot., 55, 17-22 (2001)
- 25) Iwata, R., Pascali, C., Bogni, A., Yanai, K., Kato, M., Ido, T. and Ishiwata, K., A combined loop-SPE method for the automated preparation of [11C] doxepin, J. Label. Compds. Radiopharm., 45, 271-280 (2002)
- 26) Stone-Elander, S. and Elander, N., Microwave applications in radiolabelling with short-lived positron-emitting radionuclides, J. Label. Compds. Radiopharm., 45, 715-746 (2002)
- 27) Kuhnast, B., Dolle, F., Vaufrey, F., Hinnen, F., Crouzel, C. and Tavitian, B., Fluorine-18 labeling of oligonucleotides bearing chemically-modified ribose-phosphate backbones, J. Label. Compds. Radiopharm., 43, 837-848 (2000)
- 28) Stone-Elander, S. and Elander, N., Fast chemistry in microwave fields: nucleophilic ¹⁸F-radio-fluorinations of aromatic moleciles, *Appl. Radiat. Isot.*, **44**, 889-893 (1993)
- 29) Dolci, L., Dolle, F., Jubeau, S. et al., 2-[18F] Fluoropyridines by no-carrier-added nucleophilic aromatic substitution with [18F] FK-K222-A comparative study, J. Label. Compds. Radiopharm., 42, 975-985 (1999)
- 30) Tan, P. Z., Baldwin, R. M., Fu, T. et al., Rapid synthesis of F-18 and H-2 dual-labeled altanserin, a metabolically resistant PET ligand for 5-HT_{2A} receptors, J. Label. Compds. Radiopharm., 42, 457-467 (1999)
- 31) Banks, W. R., Satter, M. R. and Hwang, D. R., A

- new method for the nca production of [18F] fluoromethane, *Appl. Radiat. Isot.*, **45**, 69-74 (1994)
- 32) Elsinga, P. H., Van Waarde, A., Visser, G. M. and Vaalburg, W., Synthesis and preliminary evaluation of (R,S)-1-[2-((carbamoyl-4-hydroxy) phenoxy)-ethylamino]-3-[4[(1-[11C] methyl-4-trifluoro-methyl-2-imidazoyl) phenoxyl]-2-propanol ([11C]CGP20712A) as a selective β₁-adrenoceptor ligand for PET, *Nucl. Med. Biol.*, **21**, 211-217 (1994)
- 33) Iwata, R., Yamazaki, S. and Ido, T., Intelligent control of liquid transfer for the automated synthesis of positron emitting radiopharmaceuticals, *Appl. Radiat. Isot.*, 41, 509-511 (1990)
- 34) Iwata, R., Furumoto, S., Pascali, C., Bogni, A. and Ishiwata, K., Radiosynthesis of *ο*-[¹¹C]methyl-Ltyrosine and *ο*-[¹8F] fluoromethyl-L-tyrosine as

- potential PET tracers for imaging amino acid transport, *J. Label. Compds. Radiopharm.*, **46**, 555-566 (2003)
- Lee, C.-C., Sui, G., Elizarov, A. et al., Multistep synthesis of a radiolabeled imaging probe using integrated microfluidics, *Science*, 310, 1793-1796 (2005)
- 36) Gillies, J. M., Prenant, C., Chimon, G. N., Smethurst, G. J., Perrie, W., Hamblett, I., Dekker, B. and Zweit, J., Microfluidic reactor for the radiosynthesis of PET radiotracers, *Appl. Radiat. Isot.*, 64, 325-332 (2006)
- 37) Gillies, J. M., Prenant, C., Chimon, G. N., Smethurst, G. J., Dekker, B. and Zweit, J., Microfluidic technology for PET radiochemistry, *Appl. Radiat. Isot.*, 64, 333-336 (2006)